

## Синтез различных 3-арил(гетарил)замещенных фурукумаринов реакцией Сузуки

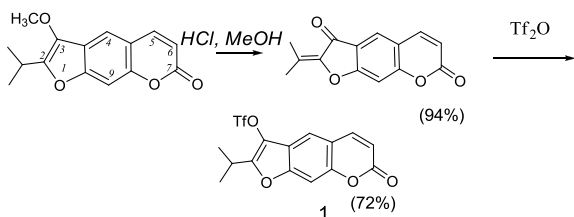
Липеева А.В.,\* Шульц Э.Э., Толстиков Г.А.

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090,  
пр. Лаврентьева, 9, Новосибирск. Факс: 383 330 9752; тел: 383 330 8533; E-mail: mond\_05@list.ru

### Введение

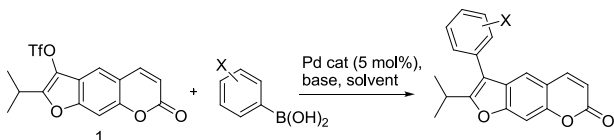
Интерес к изучению фурукумаринов объясняется важной ролью, которые играют эти соединения в жизнедеятельности растительных и животных организмов, а также высокой и различной биологической активностью. Соединения этого типа – псоралены находят применение в терапии кожных заболеваний (PUVA-терапии)<sup>1,2</sup> и проявляют разнообразные биологические эффекты на эукариотические клетки (ингибируют каскад в G-2 и S-фазах деления клетки, индуцируют апоптоз). Исследование взаимосвязи «структура-активность» показывает, что введение дополнительных заместителей в положение С<sup>3</sup> снижает фототоксический эффект (кожную фототоксичность) аннелированных псораленов<sup>3</sup>. Синтезированы 3-арилзамещенные фурукумарины, обладающие кардиотропной активностью<sup>4</sup>. Характерно выделение ряда метаболитов дигидрофурукумаринового типа, содержащих заместители при С<sup>3</sup> атоме, для которых выявлена вазодилаторная активность<sup>5</sup>.

Трифлат ореозелона (1) легко получается из пеucedанина – основного метаболита горичника Морисона, широко распространенного в западной Сибири.



Реагенты и условия: i – конц. HCl, MeOH, 55°C; ii – Tf<sub>2</sub>O, Py, -10°C, 30 мин, затем 25°C, 12 ч.

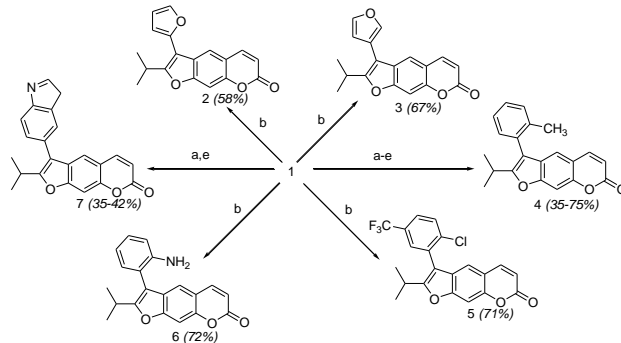
Обработка пеucedанина (I) соляной кислотой в метаноле количественно приводит к ореозелону (II), реакцией которого с ангидридом трифторметансульфокислоты в присутствии оснований получали 3-трифторметансульфонат 2-изопропил-7-оксо-7H-фуро[3,2-g]хромена (III) с выходом до 72% (схема 1). Строение трифлата ореозелона (III) подтверждено данными РСА.



Целью настоящей работы является получение новых производных фурукумаринов, содержащих разнообразные заместители в положении С<sup>3</sup> с помощью реакции Сузуки трифлата ореозелона (1) с различными замещенными бороновыми кислотами.

### Результаты и обсуждение

Нами показано, что проведение реакции трифлата ореозелона (1) с о-толилбороновой кислотой в присутствии каталитической системы PdCl<sub>2</sub>(dppf)/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетонитриле в течение 6 ч привело к выходу целевого продукта (2) 68%. Использование иницирующих добавок, например, Bu<sub>4</sub>NBr позволило сократить время реакции до 4.5 ч и увеличить выход продукта (2) до 75%. Замена основания на NEt<sub>3</sub> не привела к увеличению выхода продукта (2), выход составил 35%. Замена основания и растворителя на K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> и диоксан также не дала положительных результатов – выход продукта снизился до 55%. В целях дальнейшей оптимизации условий реакции мы предприняли попытку замены катализатора на Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, было показано, что он является не менее эффективным, выход продукта (2) составил 70%.



Реагенты и условия: а: PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 6 ч; б: PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr, MeCN, 4.5 ч; в: PdCl<sub>2</sub>(dppf), Et<sub>3</sub>N, Bu<sub>4</sub>NBr, MeCN, 6 ч; г: PdCl<sub>2</sub>(dppf), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, диоксан, 6 ч; е: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr, диоксан, 6 ч.

Результаты оптимизации условий представлены в таб. 1.

В заключение стоит отметить, что реакция кросс-сочетания Сузуки является одним из самых эффективных способов получения различных 3-замещенных фурукумаринов, являющихся потенциальными фармакологически активными агентами.

Табл. 1.

№	Бороновая кислота	Условия реакции	Выход
1	о-толил-бороновая кислота	a: PdCl <sub>2</sub> (dppf), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN, 6 ч	68%
		b: PdCl <sub>2</sub> (dppf), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Bu <sub>4</sub> NBr, MeCN, 4.5 ч	75%
		c: PdCl <sub>2</sub> (dppf), Et <sub>3</sub> Bu <sub>4</sub> NBr, MeCN, 6 ч	35%
		d: PdCl <sub>2</sub> (dppf), K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , диоксан, 6 ч	55%
		e: Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Bu <sub>4</sub> NBr, диоксан, 6 ч	70%
2	2-фуранбороновая кислота	b	58%
3	3-фуранбороновая кислота	b	67%
4	3-(2-хлор-5-(трифторметил) бороновая кислота	b	71%
5	2-аминобороновая кислота	b	72%
6	5-индолбороновая	a	35%
		E	42%

## Экспериментальная часть

**2-Изопропил-3-трифтометансульфонил-7-оксо-7H-фуоро[3,2-g]хромен-3-ил (1).** К раствору 500 мг (2 ммоль) ореозелона в 3 мл абсолютного пиридина при охлаждении (-10°C) в токе аргона прикапывали 2.256 г (8 ммоль) ангидрида трифтометансульфокислоты, затем довели температуру до комнатной и оставили в токе аргона при перемешивании на 12 ч. По окончании реакции [контроль ТСХ до исчезновения пятна исходного соединения] реакционную смесь разложили добавлением 5 мл воды, продукт экстрагировали эфиром (5×10 мл). Органические фракции объединяли, промывали водой (2×10 мл) и сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упарили, остаток дополнительно высушили азеотропной отгонкой с бензолом, перекристаллизацией из эфира выделили 0.54 г (72%) трифлата ореозелона (1).

### 2-изопропил-3-о-толил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (4)

а) К раствору 0.2 г (0,0005 моль) трифлата ореозелона в 3 мл ацетонитрила в токе аргона прибавили 0,69 г (0,00065 моль, 1.3 экв.) о-толил бороновой кислоты, 0,018 г (0,000025 моль, 0,05 экв.) PdCl<sub>2</sub>(dppf) и 0,2 г (0,0015 моль, 3 экв.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и оставили смесь при температуре 80°C на 6 ч до исчезновения пятна исходного соединения (контроль ТСХ). Реакционную смесь остудили, добавили 3 мл воды, проэкстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×3 мл), высушили и упарили. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ:этанол 50:2) из эфира было выделено 26 мг (14%) исходного трифлата и 108 мг (68%) продукта реакции. Конверсия исходника 86%.

б) К раствору 0.2 г (0,0005 моль) трифлата ореозелона в 3 мл ацетонитрила в токе аргона прибавили 0,69 г (0,00065 моль, 1.3 экв.) о-толил бороновой кислоты, 0,018 г (0,000025 моль, 0,05 экв.) PdCl<sub>2</sub>(dppf) и 0,2 г (0,0015 моль, 3 экв.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,011 г (10 мол %) Bu<sub>4</sub>NBr и оставили смесь при температуре 80°C на 4.5 ч до исчезновения пятна исходного соединения (контроль ТСХ). Реакционную смесь остудили, добавили 3 мл воды, проэкстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×3 мл), высушили и упарили. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ:этанол 50:2) из эфира было выделено 119 мг (75%) продукта реакции.

с) К раствору 0.2 г (0,0005 моль) трифлата ореозелона в 3 мл ацетонитрила в токе аргона прибавили 0,69 г (0,00065 моль, 1.3 экв.) о-толил бороновой кислоты, 0,018 г (0,000025 моль, 0,05 экв.) PdCl<sub>2</sub>(dppf) и 0,318 г (0,0015 моль, 3 экв.) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> и оставили смесь при температуре 80°C на 6 ч до исчезновения пятна исходного соединения (контроль ТСХ). Реакционную смесь остудили, добавили 3 мл воды, проэкстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×3 мл), высушили и упарили. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ:этанол 50:2) из гексана было выделено 50 мг (35%) продукта реакции и большое количество продуктов осмоления.

д) К раствору 0.2 г (0,0005 моль) трифлата ореозелона в 3 мл ацетонитрила в токе аргона прибавили 0,69 г (0,00065 моль, 1.3 экв.) о-толил бороновой кислоты, 0,018 г (0,000025 моль, 0,05 экв.) PdCl<sub>2</sub>(dppf) и порциями 0,2 г (0,002 моль, 4 экв.) NEt<sub>3</sub> и оставили смесь при температуре 80°C на 6 ч до исчезновения пятна исходного соединения (контроль ТСХ). Реакционную смесь остудили, добавили 3 мл воды, проэкстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×3 мл), высушили и упарили. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ:этанол 50:2) из эфира было выделено 20 мг (22%) исходного трифлата и 37 мг (55%) продукта реакции. Конверсия исходника 78%.

е) К раствору 0.2 г (0,0005 моль) трифлата ореозелона в 3 мл диоксана в токе аргона прибавили 0,69 г (0,00065 моль, 1.3 экв.) о-толилбороновой кислоты, 0,014 г (0,000025 моль, 0,05 экв.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и 0,2 г (0,0015 моль, 3 экв.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0,011 г (10 мол %) Bu<sub>4</sub>NBr и оставили смесь при температуре 100°C на 6 ч до исчезновения пятна исходного соединения (контроль ТСХ). Реакционную смесь остудили, добавили 3 мл воды, проэкстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×3 мл), высушили и упарили. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ, хлороформ:этанол 50:2) из эфира было выделено 110 мг (70%) продукта реакции. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 1.37 д [6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, J 7], 2.04 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.55 м (1H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.25 д (1H, H<sup>6</sup>, J 9.6), 7.12 с (1H, H<sup>9</sup>), 7.34 м (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>7</sup>), 7.38 с (1H, H<sup>4</sup>), 7.47 м (1H, H<sup>3</sup>), 7.52 д (1H, H<sup>2</sup>), 7.66 д (1H, H<sup>5</sup>, J 9.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 20.31 к (CH<sub>3</sub>), 23.09 к [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 25.91 д [CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 100.54 д (C<sup>9</sup>), 115.54 д (C<sup>6</sup>), 116.57 с (C<sup>3</sup>), 116.87 д (C<sup>4</sup>), 119.99 с (C<sup>4a</sup>), 122.43 д (C<sup>2</sup>), 125.14 д (C<sup>3</sup>), 130.29 с (C<sup>3a</sup>), 130.54 д (C<sup>4'</sup>), 132.14 д (C<sup>5</sup>), 133.48 с (C<sup>1</sup>), 143.65 д (C<sup>5</sup>),

146.20 с ( $C^2$ ), 150.82 с ( $C^{8a}$ ), 157.20 с ( $C^{9a}$ ), 160.83 с ( $C=O$ ).

### 3-(фуран-2-ил)-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (2).

Получен по методике б с выходом 58%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.39 д [6H,  $(CH_3)_2CH$ ,  $J$  6.9], 3.54 м (1H,  $CH-(CH_3)_2$ ), 6.19 м (1H,  $H^3$ ), 6.25 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  9.4), 6.37 м (1H,  $H^4$ ), 7.14 с (1H,  $H^4$ ), 7.46 д (1H,  $H^5$ ), 7.58 с (1H,  $H^4$ ), 7.66 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  9.6). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.75 к [ $(CH_3)_2CH$ ], 25.87 д [ $CH(CH_3)_2$ ], 100.38 д ( $C^9$ ), 103.66 д ( $C^3$ ), 108.92 с ( $C^3$ ), 112.30 д ( $C^4$ ), 114.55 с ( $C^{4a}$ ), 114.91 д ( $C^6$ ), 122.44 д ( $C^4$ ), 124.85 с ( $C^{3a}$ ), 142.93 д ( $C^5$ ), 145.19 д ( $C^5$ ), 151.67 с ( $C^{8a}$ ), 152.77 д ( $C^2$ ), 159.96 с ( $C^{9a}$ ), 158.51 с ( $C^2$ ), 160.86 с ( $C=O$ ).

### 3-(фуран-3-ил)-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (3)

Получен по методике б с выходом 67%. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.23 д [6H,  $(CH_3)_2CH$ ,  $J$  6.9], 3.11 м (1H,  $CH-(CH_3)_2$ ), 6.25 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  9.4), 6.39 оба с (2H,  $H^9$ ,  $H^4$ ), 7.29 с (1H,  $H^5$ ), 7.48 с (1H,  $H^4$ ), 7.54 с (1H,  $H^2$ ), 7.75 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  9.6). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.85 к [ $(CH_3)_2CH$ ], 25.81 д [ $CH(CH_3)_2$ ], 100.28 д ( $C^9$ ), 112.71 с ( $C^3$ ), 113.24 д ( $C^{4a}$ ), 114.95 с ( $C^6$ ), 115.89 д ( $C^4$ ), 116.71 д ( $C^3$ ), 117.24 д ( $C^4$ ), 126.07 с ( $C^{4a}$ ), 142.35 д ( $C^2$ ), 144.17 д ( $C^5$ ), 149.76 д ( $C^5$ ), 151.97 с ( $C^{8a}$ ), 152.97 с ( $C^{9a}$ ), 156.99 с ( $C^2$ ), 161.11 с ( $C=O$ ).

### 3-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (5)

Получен по методике б с выходом 71%.

Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.39 д [6H,  $(CH_3)_2CH$ ,  $J$  6.9], 3.55 м (1H,  $CH-(CH_3)_2$ ), 6.25 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  9.4), 7.11 с (1H,  $H^9$ ), 7.46 д (1H,  $H^3$ ,  $J$  8.6), 7.57 с (1H,  $H^7$ ), 7.58 с (1H,  $H^4$ ), 7.69 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  9.6), 7.92 д (1H,  $H^4$ ,  $J$  6.7). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.34 к [ $(CH_3)_2CH$ ], 25.96 д [ $CH(CH_3)_2$ ], 96.81 д ( $C^9$ ), 105.27 с ( $C^3$ ), 116.23 с ( $C^{4a}$ ), 116.64 д ( $C^6$ ), 123.38 д ( $C^4$ ), 123.99 к ( $CF_3$ ,  $J$  377), 125.21 д ( $C^4$ ), 126.34 д ( $C^7$ ), 129.02 д ( $C^3$ ), 130.16 с ( $C^{3a}$ ), 130.82 с ( $C^5$ ), 136.84 с ( $C^1$ ), 143.66 д ( $C^5$ ), 151.35 с ( $C^{8a}$ ), 157.26 с ( $C^{9a}$ ), 160.92 с ( $C=O$ ), 170.07 с ( $C^2$ ).

### 3-(1H-индол-5-ил)-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (6).

Выход по методике б составил 42%, по методике е – 35%.

Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.23 д [6H,  $(CH_3)_2CH$ ,  $J$  6.9], 3.11 м (1H,  $CH-(CH_3)_2$ ), 6.25 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  9.4), 6.32 д (1H,  $H^3$ ), 7.01 с (1H,  $H^7$ ), 7.19 с (1H,

$H^9$ ), 7.21 м (1H,  $H^2$ ), 7.37 д (1H,  $H^{8'}$ ), 7.45 с (1H,  $H^4$ ), 7.72 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  9.6), 7.75 д (1H,  $H^{5'}$ ), 7.91 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.85 к [ $(CH_3)_2CH$ ], 25.73 д [ $CH(CH_3)_2$ ], 100.13 д ( $C^9$ ), 101.65 д ( $C^3$ ), 110.22 д ( $C^{8'}$ ), 110.34 с ( $C^3$ ), 114.75 д ( $C^6$ ), 115.84 с ( $C^{4a}$ ), 116.50 д ( $C^5$ ), 118.80 д ( $C^4$ ), 119.94 д ( $C^7$ ), 124.02 д ( $C^2$ ), 126.24 с ( $C^{3a}$ ), 126.32 д ( $C^6$ ), 126.56 с ( $C^4$ ), 137.32 с ( $C^9$ ), 144.03 д ( $C^5$ ), 151.78 с ( $C^{8a}$ ), 152.86 с ( $C^{9a}$ ), 156.81 с ( $C^2$ ), 161.14 с ( $C=O$ ).

### 3-(2-аминофенил)-2-изопропил-7H-фуоро[3,2-g]хромен-7-он (7)

Выход по методике 2 – 72%.

Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CD_3OD$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.65 д [6H,  $(CH_3)_2CH$ ,  $J$  6.9], 3.55 м (1H,  $CH-(CH_3)_2$ ), 6.66 д (1H,  $H^6$ ,  $J$  9.4), 6.98 м (2H,  $H^2$ ,  $H^4$ ), 7.01 с (1H,  $H^9$ ), 7.38 м (1H,  $H^3$ ), 7.74 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  9.6), 7.90 с (1H,  $H^4$ ), 8.16 д (1H,  $H^5$ ,  $J$  9.5). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.88 к [ $(CH_3)_2CH$ ], 25.85 д [ $CH(CH_3)_2$ ], 100.31 д ( $C^9$ ), 114.96 с ( $C^3$ ), 115.44 д ( $C^6$ ), 116.15 с ( $C^5$ ), 116.78 с ( $C^{4a}$ ), 118.61 д ( $C^4$ ), 119.03 д ( $C^4$ ), 120.02 д ( $C^3$ ), 120.71 с ( $C^{3a}$ ), 121.43 д ( $C^2$ ), 128.96 с ( $C^1$ ), 141.99 с ( $C^6$ ), 144.30 д ( $C^5$ ), 152.01 с ( $C^{8a}$ ), 153.03 с ( $C^{9a}$ ), 156.99 с ( $C^2$ ), 161.25 с ( $C=O$ ).

## Библиографический список

- 1 Madhavarao S.S., Trivedi K.N.//Studies in the synthesis of furocoumarins. Part 29: Synthesis of aminomethyl psoralen and angelicin derivatives as potential photochemotherapeutic agents. // Pharmazie. – 1991. – V. 46. – P. 644-646
- 2 Santana L., Uriarte E., Roleira F., Milhazes N., Borges F. Curr. Med. Chem. 2004, 11, 3239; Gambari R., Lampronti I., Bianchi N., Zuccato C., Viola G., Vedaldi D., Dall'Acqua F. Top. Heterocycl. Chem. 2007, 9, 265.
- 3 Kobertz W.R., Essigmann J.M. J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – P. 2630-2632; Gia O., Magno S.M., González-Díaz H., Quezada E., Santana L., Uriarte E., Dalla Via L. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 13, 809.
- 4 Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Шилин С.В., Пантелеймонова Т.Н., Хиля В.П. ХПС. 2002, 192; Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Огороднийчук А.С., Хиля В.П. ХПС. 2009, 140.
- 5 Vilegas W., Pozetti G.L. J. Nat. Prod. 1993, 56, 416; Appendino G., Bianchi F., Bader A., Campagnuolo C., Fattorusso E., Blanco-Molina M., Macho A., Fiebich B.L., Bremner P., Heinrich M., Ballero M., Munoz E. J. Nat. Prod. 2004, 67, 532; Curini M., Cravotto G., Epifano F., Giannone G. Curr. Med. Chem. 2006, 13, 199.